

アカルボースによる放屁増加の副作用モニタリング

大井一弥*†¹, 後藤浩之†², 片山歳也†¹, 木村光政†², 藤岡 満†¹

四日市社会保険病院薬剤部†¹

四日市社会保険病院内科†²

Monitoring of Increased Flatulence, a Major Complaint of Acarbose

Kazuya Ooi*†¹, Hiroyuki Goto†², Toshiya Katayama†¹, Mitsumasa Kimura†² and Mitsuru Fujioka†¹

Department of Pharmacy, Yokkaichi Social Insurance Hospital†¹

Department of Internal Medicine, Yokkaichi Social Insurance Hospital†²

{ Received September 19, 2002 }
{ Accepted February 18, 2003 }

Acarbose, an α -glucosidase inhibitor, is a well-established treatment of diabetes mellitus. Unfortunately, acarbose has one very frequent side effect, namely increased flatulence, which can interfere with its continuous administration. However, we still do not clearly know how long this side effect continues for the administration of acarbose despite several previous reports about this unpleasant adverse reaction. A major reason why its duration was obscure in such studies was that its duration was not accurately evaluated due to the fact that all subjects were ambulatory patients. Therefore, we monitored the daily flatulence among 48 diabetic inpatients treated with acarbose. As a result, we clarified that this system continues for a shorter period (12.8 ± 1.3 days) than reported in previous studies. In addition, we found that obese patients are very frequently complicated with increased flatulence after taking acarbose since the BMI was significantly higher in the increased flatulence group than in the non-increased flatulence group with acarbose (25.1 ± 0.7 vs 22.3 ± 0.9).

Keywords — acarbose, diabetes mellitus, flatulence, Body Mass Index (BMI)

緒 言

欧米諸国に引き続き、わが国でも2000年に糖尿病療養指導士の制度が設立されたことに象徴されるように、糖尿病療養指導の重要性はますます高くなっている。現在、糖尿病療養指導の一環である服薬指導は、糖尿病患者が正しい薬物療法を継続するのに不可欠なものとなっている。わが国においては、アカルボースは1993年12月に発売が開始され、現在糖尿病治療薬として広く使用されており、臨床上の有効性は高く評価されている¹⁻⁹⁾。

アカルボースの副作用としては、放屁増加、便秘等の消化器症状が高頻度で認められ⁶⁾、特に放屁増加は頻度が高く、患者に精神的苦痛を与え薬物療法の継続に影響

を及ぼす場合が多い。したがって、アカルボースによる放屁増加に関する詳細な情報を患者に提供することは、服薬指導を行う上で非常に重要である。

実際、服薬指導のなかで他者と接する際は、アカルボースを服用しないという患者がしばしば観察され、成書^{10,11)}に記載されたアカルボースによる放屁増加持続期間を伝えた場合、アカルボースの服用を止めてしまう患者も認められた。しかし、アカルボースによる放屁増加の持続期間に関する詳細な報告は乏しく、さらに、われわれが、服薬指導のなかで観察したアカルボースによる放屁増加持続期間と成書^{10,11)}の記載とに乖離があることも明らかになってきた。

そこで、今回われわれはアカルボースによる放屁増加

*†^{1,2} 三重県四日市市羽津山町10-8 ; 10-8, Hazuyama-cho, Yokkaichi-shi, Mie, 510-0016 Japan

持続期間を明確にすることを目的として、薬剤師による連日の病棟における放屁増加のモニタリングを施行したので、アカルボース投与後の放屁増加を予見できる臨床的特徴の有無に関する検討を加えて報告する。

方 法

対象は、平成11年8月から平成12年3月までの期間に当院へ入院した糖尿病患者で、以前に α -グルコシダーゼ阻害剤を内服したことがなく初めてアカルボースを服用した48名(男性37名, 女性11名)である。薬用量は、1日150mgより投与を開始し、その忍容性によって300mgまで増量した。

病型分類は、1型6名(slowly progressive insulin-dependent diabetes (SPIDDM) 4名を含む)、2型42名であった。対象患者の糖尿病治療に関する、アカルボース以外の併用薬物療法は、インスリン療法が44名、スルホニル尿素剤内服が3名、速効型インスリン分泌促進剤内服が1名、チアゾリジン系誘導体内服が1名であった。対象患者は、運動制限を受けておらず、その食事量は、 28.8 ± 0.4 Kcal/kg(炭水化物50%, 蛋白質20%, 脂質30%)であり、摂取量は10割であった。本研究では、消化器系疾患を有する患者は、対象から除外されており、対象患者では消化酵素剤や消化器運動促進剤の併用は行われず、便秘様症状を呈した場合のみ緩下剤として酸化マグネシウムが頓用された。副作用モニタリングは、アカルボース服用当日から薬剤師が毎日病棟で午後に行い、患者の判断に従い放屁増加の出現日、消失日を判定し、持続期間を計算した。次いで、対象患者を放屁増加の認められた群(放屁増加群)と認められなかった群(放屁非増加群)とに分け、年齢、性別、Body mass index (BMI)、糖尿病の罹病期間および病型、アカルボース服用開始前の空腹時血糖、HbA1c、糖尿病合併症を両群間で比較した。

糖尿病網膜症に関しては、単純網膜症以降を網膜症ありと判定した。糖尿病腎症に関しては、厚生省糖尿病調査研究班の糖尿病腎症病期分類¹²⁾の第2期(早期腎症期)以降を腎症ありと判定した。糖尿病神経障害は、自覚症状、アキレス腱反射低下あるいは消失、振動覚閾値の低下の有無に基づき判定した。なお、自律神経障害は消化管運動にも影響を与え、放屁の増加にも影響する可能性があるため、CV_{R-R}および瞳孔機能検査に関しても両群間での比較を行った。両群間の平均値の比較にはt検定を、比率の比較には χ^2 検定(Fisherの直接法)を用いた。平均値には標準誤差を付して表示した。

結 果

アカルボースの薬用量を300mg/日へ増量したのは、24

名であった。内訳は、放屁増加群で14名、放屁非増加群で10名で、薬用量増量による放屁増加への影響は認められなかった。

1. アカルボース服用開始後の放屁増加出現の頻度と持続期間

アカルボース服用開始後、48例中32例(66.7%)で放屁増加が認められた。その放屁増加の持続期間を Fig. 1 に示す。放屁増加の認められた32例の放屁増加の出現時期は、 0.9 ± 0.2 日目であり、入院中に放屁増加の消失が確認出来た30例の放屁増加消失時期は 14.7 ± 1.2 日目で、その持続期間は、 12.8 ± 1.3 日間であった。アカルボース服用開始後2週以内に19例(59.3%)で、3週以内には合計28例(87.5%)で放屁増加は消失した。放屁増加の消失が、入院中に確認できなかったのは2例のみであった。

2. 放屁増加群と非増加群との比較

放屁増加群と非増加群との間での臨床的特性の比較の結果を Table 1 に示す。年齢、性別、糖尿病罹病期間、病型、空腹時血糖、HbA1c、糖尿病合併症の状態では両群間に有意な差異は認められなかったが、BMIは放屁増加群(25.1 ± 0.7)で非増加群(22.3 ± 0.9)より有意に高値であった($p=0.0195$)。両群でのBMIの分布状態を Fig. 2 に示す。BMI28を超える肥満者では、アカルボース内服により非常に高頻度に放屁の増加が認められた。

考 察

アカルボース服用後における放屁増加出現の割合は、後藤らが報告しているものでは、95人中54人(56.8%)であり⁹⁾、本研究では、48人中32人(66.7%)であり、両者に有意差は認められなかった($p=0.28$)。しかし、アカルボースによる放屁増加の持続期間は、放屁増加の消失が確認できた93.8%の症例においては、 12.8 ± 1.3 日と

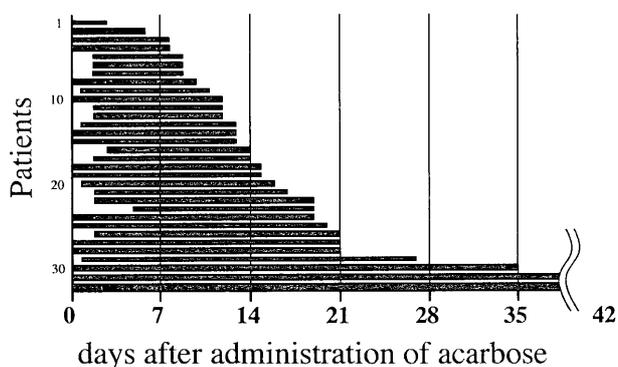


Fig. 1. Duration of Increased Flatulence with Acarbose.

Table 1. Comparison of Clinical Profiles between Increased Flatulence Group and Non-increased Flatulence One with Acarbose.

	Increase of flatulence with acarbose		P value
	increase (+)	increase (-)	
Number of patients	32	16	
Age (years)	55.6 ± 2.0	51.2 ± 2.5	0.1887
Gender (male : female)	23 : 9	14 : 2	0.2930
BMI	25.1 ± 0.7	22.3 ± 0.9	0.0195
Duration of DM (years)	6.8 ± 1.2	8.2 ± 1.5	0.7052
Classification of DM (type 1 : type 2)	3 : 29	3 : 13	0.3952
FPG (mg/dL)	215.7 ± 23.1	266.7 ± 34.2	0.2317
HbA1c (%)	9.4 ± 0.4	10.5 ± 0.7	0.1321
Diabetic complications			
Retinopathy (+ : -)	8 : 24	4 : 12	> 0.9999
Nephropathy (+ : -)	13 : 17	7 : 9	0.7604
u-Alb (mg/day)	74.0 ± 34.0	103.6 ± 57.5	0.2911
Ccr (mL/min.)	85.4 ± 4.0	81.9 ± 7.8	0.6641
Neuropathy (+ : -)	25 : 4	12 : 2	> 0.9999
CVR-R at rest	2.7 ± 0.3	2.4 ± 0.3	0.5741
Irisorder-D1	4.9 ± 0.2	4.7 ± 0.2	0.4926
Irisorder-CR	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.5228

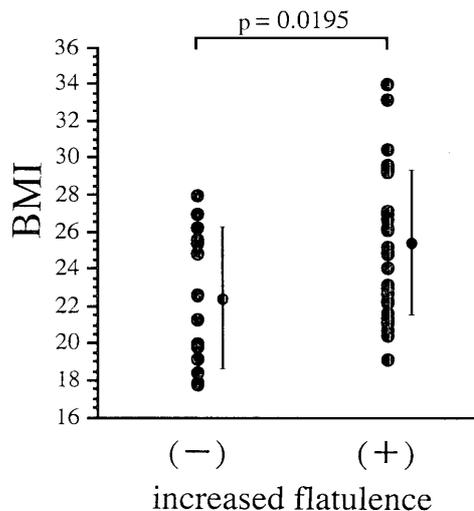


Fig. 2. Comparison of BMI between Increased Flatulence Group and Non-increased Flatulence One with Acarbose.

従来からの医薬品情報⁹⁻¹¹⁾の1カ月~2カ月より極めて短い期間であった。このように放屁増加持続期間に関し、従来の報告と著明な差異が認められた理由としては、従来の報告では、通院中の患者を対象としており、精密な放屁増加持続期間の算定が困難であることや食事の内容の多様性が高いことなどが考えられた。

アカルボースによる放屁増加群と非増加群との比較では、BMIのみが放屁増加群で有意に高値であった。特

にBMIが28を超える肥満者では、放屁増加が非常に高頻度で認められた。このような肥満者では、アカルボース服用時に、かなり高い確率で放屁増加をきたすと予見されることが示された。放屁の増加は、アカルボースの作用の一つである α アミラーゼ阻害作用によって糖質が未消化の状態で大腸に達し、常在する腸内細菌による発酵によって惹起される¹³⁻¹⁵⁾。アカルボース服用後には、糞便細菌叢中の偏性嫌気性菌である *Lactobacillus* が増加し、*Bacteroidaceae* が減少することが報告されており¹⁶⁾、アカルボース服用後に患者の腸内細菌叢で、放屁増加を惹起する *Bacteroidaceae* が徐々に減少することにより放屁が徐々に減少するものと考えられる。肥満者で放屁増加が高頻度で認められる原因としては、肥満者の腸内細菌叢では *Bacteroidaceae* が多い可能性が考えられた。

また、糖尿病神経障害により消化管運動能が低下している場合には、アカルボースによる放屁増加に影響が出ることが予想されたが、アカルボースによる放屁増加群と非増加群との比較では、自律神経障害に差は見られなかった。しかし、今回の検討では消化管運動能の低下をきたすような自律神経障害を合併した患者が少なく、消化管運動能低下のアカルボースによる放屁増加に与える影響は検討できなかった。

今回、われわれは、アカルボースによる放屁増加持続期間は従来の報告より短期間であること、また、高度肥満者ではアカルボース服用時に非常に高い確率で放屁増加をきたすと予見可能であることを報告した。

アカルボースの副作用として高頻度で認められ、患者の服薬コンプライアンスにも多大な影響を及ぼす放屁の増加に関して、明確な情報を提供することは薬剤師の責務であり、本報告は、服薬指導時にアカルボースの服薬を迷っている患者や放屁増加が出現した患者の服薬遵守を支援するのに、非常に有用であると思われる。

引用文献

- 1) 末広逸夫, 大槻眞, 馬場茂明, α -Glucosidase Inhibitor Acarbose の基礎と臨床応用, 基礎と臨床, **18**, 147-158(1984).
- 2) C. May, Efficacy and tolerability of stepwise increasing dosage of acarbose in patients with non-insulin-dependent diabetes (NIDDM), treated with sulphonylureas, *DIABETES UND STOFFWECHSEL*, **4**, 3-8 (1995).
- 3) A. Jenney, A. Nankervis, J. Proietto, K. Traianedes, K. O'Dea, H.D'Emden, Lowdose acarbose improves glycemic control in NIDDM patients without changes in insulin sensitivity, *Diabetes Care*, **16**, 499-502(1993).
- 4) H.E. Lebovitz, A new oral therapy for diabetes management: Alpha-glucosidase inhibition with acarbose, *Clinical diabetes*, November/December, 99-103 (1995).
- 5) 奥野巍一, α -グルコシダーゼ阻害剤アカルボース(グルコバイ)初期150mg/日, 後300mg/日投与の臨床効果に関する検討, 新薬と臨床, **45**, 102-108(1996).
- 6) 傍島裕司, 加藤活大, 佐野博, 片田直幸, 金山均, 村松雅人, 森雅彦, 中島守夫, インスリン非依存性糖尿病に対するアカルボースの効果と消化器症状, *プラクティス*, **12**, 399-404(1995).
- 7) 五島雄一郎, 中川昌一, 後藤由夫, 細谷憲政, 折茂肇, 池田義雄, 坂本信夫, 福井巖, 垂井清一郎, 馬場茂明, 兼子俊男, 三村悟郎, 中野重行, インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)に対するBAY g 5421(Acarbose)の臨床的有用性, 医学のあゆみ, **149**, 591-618(1989).
- 8) 坂本信夫, 柴田昌雄, 堀田饒, 角田博信, 富田明夫, 土田勇, 長嶋誠, 勝又一夫, インスリン非依存性糖尿病(NIDDM) BAY g 5421(Acarbose)の臨床的検討, 薬理と治療, **17**, 285-301(1989).
- 9) 後藤由夫, 豊田隆謙, 及川真一, 丸浜喜亮, 田村昌士, 小松寛治, 藤谷浩, 阿部隆三, 菊池宏明, BAY g 5421(Acarbose)のインスリン非依存性糖尿病に対する長期投与試験, 薬理と治療, **17**, 387-400(1989).
- 10) 秋山俊治, 木原康之, 大槻眞, 糖尿病, 医薬ジャーナル, **36**, 2474-2483(2000).
- 11) 東京女子医科大学糖尿病センター編, "糖尿病の治療マニュアル 第4版", 大森安恵, 岩本安彦, 河原玲子編集, 医歯薬出版, 東京, 1998, p.79.
- 12) 厚生省平成3年度糖尿病調査研究報告書, p.320(1991).
- 13) 高橋恒男, 小田聡二, 石川誠, 消化管からの糖質吸収機構, 日本臨床, **48**, 11-16(1990).
- 14) 高橋恒男, 腸管における糖質消化と糖質吸収機構, 日本臨床, **55**, 54-58(1997).
- 15) H. Bischoff, Pharmacology of α -glucosidase inhibition, *Eur. J. Clin. Invest.*, **24**, 3-10(1994).
- 16) 丸浜喜亮, 佐々木正孝, 二宮一見, 長崎明男, 豊田隆謙, 後藤由夫, 肥満症における高インスリン血症, 高脂血症に対するアカルボースの効果, 基礎と臨床, **29**, 762-772(1995).